

# Cardiotoxicité des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire utilisés dans le traitement des cancers

Drs DIMITRI ARANGALAGE<sup>a</sup>, ANNA GIULIA PAVON<sup>a</sup>, SARAH HUGELSHOFER<sup>a</sup>, BENOIT DESGRAZ<sup>a</sup>, GEORGIOS TZIMAS<sup>a</sup>, JULIE DELYON<sup>b</sup>, Pr OLIVIER MULLER<sup>a,c</sup>, Drs MICHEL OBEID<sup>c,d</sup>, CAMILLO RIBI<sup>c,d</sup>, Pr OLIVIER MICHELIN<sup>b,c</sup>, Drs BERNA C. ÖZDEMİR<sup>b</sup> et PIERRE MONNEY<sup>a,c</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 1165-8

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), ou *immune checkpoint inhibitors* (ICI), ont révolutionné la prise en charge de nombreux cancers en améliorant significativement la survie des patients et en devenant progressivement la norme de soins. Cette efficacité a néanmoins pour prix un taux élevé d'effets indésirables immunomédiés avec un large spectre d'organes touchés. Les toxicités cardiaques, dominées par la myocardite induite par les ICI, sont particulièrement redoutées du fait des difficultés diagnostiques et du risque d'évolution rapidement défavorable associée à une mortalité élevée, de l'ordre de 50%. Le présent article s'intéresse aux manifestations cardiaques, à la stratégie diagnostique ainsi qu'à la prise en charge des patients présentant une myocardite induite par les ICI utilisés dans le traitement du cancer.

## Cardiotoxicity of immune checkpoint inhibitors used in cancer treatment

*Immune checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionized the field of oncology, by reshaping the prognosis of many cancers and are progressively becoming the standard of care. One of the costs of these advances is the emergence of a new spectrum of immune-related adverse events (irAEs), of which cardiovascular irAEs are particularly feared. ICI-induced myocarditis is often a diagnostic challenge because of the vast heterogeneity of clinical presentations, and it is associated with a high mortality rate of around 50%. The present article summarizes the cardiac manifestations, the diagnostic strategy and the therapeutic management of patients with ICI-induced myocarditis used in the treatment of cancer.*

## INTRODUCTION

L'introduction récente des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI), en anglais *immune checkpoint inhibitors* (ICI), a révolutionné le traitement du cancer. Cette nouvelle classe d'anticancéreux, appartenant à la famille des immunothérapies, occupe désormais une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique des oncologues. Les ICI ont permis une amélioration majeure de la survie des patients et sont

utilisés en routine pour le traitement d'un nombre croissant de cancers tels que le mélanome, les cancers pulmonaire, vésical, rénal, mammaire, cervical, gastro-intestinal, hépatique, oto-rhino-laryngologique (ORL), le lymphome de Hodgkin ainsi que toutes les tumeurs solides avec instabilité micro-satellitaire. Cette efficacité a néanmoins pour prix un risque accru d'effets indésirables immunomédiés, pouvant potentiellement atteindre tous les organes selon une fréquence, une cinétique et une gravité variables en fonction des patients et des traitements utilisés. Les effets secondaires cardiaques, dont la très redoutée myocardite induite par les ICI, font actuellement l'objet d'une attention particulière du fait d'une mortalité associée élevée.<sup>1,2</sup>

## MÉCANISMES DE LA TOXICITÉ DES ICI

Le mécanisme d'action des ICI diffère de celui des traitements anticancéreux classiques, tels que les chimiothérapies ou les thérapies ciblées, car ils n'agissent pas directement sur la croissance et la prolifération des cellules néoplasiques, mais sur le système immunitaire du patient, en renforçant sa capacité à détruire la tumeur (**tableau 1**). Les points de contrôle sont des récepteurs situés à la surface des cellules du système immunitaire, particulièrement des lymphocytes T, dont l'activation engendre un épuisement de ces derniers, entraînant un échappement à la surveillance antitumorale.<sup>3</sup> En situation physiologique, ce mécanisme est un élément essentiel de l'homéostasie immunologique indispensable pour éviter une réponse excessive du système immunitaire en présence d'un antigène et par conséquent une autoimmunité potentiellement délétère. Malheureusement, ce mécanisme est utilisé par certaines cellules cancéreuses dans le but d'échapper à l'immunosurveillance, ce qui résulte en une progression

TABLEAU 1	
ICI actuellement utilisés	
Classes thérapeutiques	Dénomination internationale
Anti-CTLA4	• Ipilimumab
Anti-PD1	• Nivolumab • Pembrolizumab • Cémipilimab
Anti-PD-L1	• Atézolizumab • Avélumab • Durvalumab

<sup>a</sup>Service de cardiologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Université de Lausanne (UNIL), 1015 Lausanne, <sup>d</sup>Service d'immunologie et d'allergie, CHUV, 1011 Lausanne  
dimitri.arangalage@chuv.ch | anna-giulia.pavon@chuv.ch  
sarah.hugelshofer@chuv.ch | benoit.desgraz@chuv.ch  
georgios.tzimas@chuv.ch | julie.delyon@chuv.ch  
olivier.muller@chuv.ch | michel.obeid@chuv.ch | camillo.ribi@chuv.ch  
olivier.michelin@chuv.ch | berna.ozdemir@chuv.ch | pierre.monney@chuv.ch

tumorale. En bloquant les points de contrôle, les ICI vont ainsi restaurer l'épuisement des lymphocytes T, ce qui va déclencher une réponse immunitaire dirigée contre le cancer.<sup>4</sup> Cette activation immunitaire expose cependant le patient au risque de survenue d'une autoimmunité induite pouvant affecter l'ensemble des organes et tissus, et parfois le cœur.<sup>5</sup>

## CARDIOTOXICITÉ DES ICI

### Données épidémiologiques

L'incidence des myocardites induites par les ICI est évaluée à 1%<sup>2,6-8</sup> mais variable en fonction de l'immunothérapie et de la combinaison utilisées. Il s'agit donc d'événements rares, mais dont l'incidence réelle est probablement sous-estimée du fait de l'absence de dépistage systématique de la cardiotoxicité chez les patients traités par ICI, du caractère hétérogène de leurs manifestations cliniques, et de leur évolution parfois rapidement létale avant que le diagnostic n'ait pu être établi. Une grande vigilance est requise de la part des cliniciens, car le nombre de patients traités par ICI est en croissance constante en raison de l'élargissement continu du spectre de leurs indications. La médiane de délai de survenue des myocardites induites par les ICI est de l'ordre d'un mois, soit au décours de la première ou de la seconde perfusion d'ICI.<sup>5,7-9</sup> Il est cependant nécessaire de souligner que les effets indésirables cardiaques peuvent survenir à tout moment au cours du traitement.<sup>10</sup> Enfin, le risque de survenue de myocardite est augmenté en cas d'utilisation des ICI en association (ipilimumab et nivolumab).

### Effets indésirables cardiologiques

De nombreux types d'effets secondaires cardiaques ont été rapportés dans la littérature tels que des cas de myocardites induites par les ICI, d'élévation isolée du taux de troponine, de dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique, de péricardite, de troubles du rythme ventriculaire et/ou de la conduction cardiaque, de coronaropathies, de vascularites, de cardiomyopathie de stress et de valvulopathie.<sup>5</sup> Le présent article s'intéressera à la myocardite induite par les ICI, entité la plus grave associée à une mortalité estimée à 50%.<sup>6,9</sup>

## MANIFESTATIONS CLINIQUES DES MYOCARDITES INDUITES PAR LES ICI

La difficulté diagnostique et l'évolution potentiellement rapidement fatale font de la myocardite induite par les ICI un sujet d'intérêt majeur, notamment du fait d'une hétérogénéité marquée en termes de sévérité de l'atteinte cardiaque. Ainsi, il est rapporté dans la littérature des myocardites sans altération de la fonction ventriculaire gauche chez des patients asymptomatiques, mais également des atteintes sévères, dites fulminantes, mettant en jeu le pronostic vital à court terme. L'examen clinique initial peut être trompeur et différer des myocardites virales traditionnelles.<sup>1,2,8</sup> Une simple asthénie, une dyspnée, ou une élévation isolée du taux de troponine, peuvent être au premier plan, exposant au risque de retard diagnostique. Le tableau clinique inaugural peut également être plus évocateur de myocardite en présence d'une douleur thoracique de type péricarditique, d'une insuffisance cardiaque

congestive, voire d'un choc cardiogénique inaugural.<sup>11</sup> Syncope, lipothymie, ou palpitations peuvent témoigner d'arythmies supraventriculaires et/ou ventriculaires, ou de troubles conductifs de haut degré.<sup>8</sup> La prise en charge des patients sous ICI nécessite de garder à l'esprit que les toxicités d'organes peuvent être multiples et associées. Par exemple, des palpitations peuvent être la manifestation d'une myocardite mais aussi d'une hyperthyroïdie en rapport avec une toxicité thyroïdienne, et une élévation de troponine témoigner d'une myosite induite par les ICI. Par ailleurs, il n'est pas rare que la myocardite induite par les ICI s'associe à d'autres atteintes d'organes, notamment à la myosite ou à la myasthénie.<sup>12</sup> Il est donc essentiel de considérer le patient dans sa globalité, sans se focaliser exclusivement sur le cœur.

## DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE FACE À UNE SUSPICION DE MYOCARDITE

Le diagnostic de myocardite induite par les ICI repose sur un ensemble d'arguments clinico-biologiques et d'imagerie, et en cas de doute diagnostique, sur les résultats de la biopsie cardiaque.

Dès la suspicion de myocardite, un ECG, un dosage du taux de troponine et une échographie cardiaque transthoracique sont indiqués en première intention. Les anomalies observées à l'ECG ne sont pas spécifiques et peuvent révéler inconstamment des anomalies de la conduction ou du rythme cardiaques, ou des troubles de la repolarisation.<sup>1,2,8</sup> Dans la majorité des cas, le taux de troponine est augmenté. Face à une telle élévation de troponine, il est cependant nécessaire d'éliminer le diagnostic de coronaropathie. Selon la stratification du risque cardiovasculaire du patient, une évaluation du statut coronaire par coronarographie ou par imagerie non invasive peut être réalisée. Le dosage du taux de créatine kinase (CK) est également important pour chercher une myosite induite par les ICI, présente de manière concomitante à la myocardite chez près d'un quart des patients et pouvant témoigner d'une atteinte plus sévère.<sup>6,9</sup> Une élévation du taux de troponine T, également exprimée par le muscle squelettique, peut être observée en cas de myosite, et il conviendra alors de réaliser un dosage de troponine I, plus spécifique du myocarde, dont l'élévation serait en faveur d'une myocardite associée.<sup>13</sup> L'échographie cardiaque peut mettre en évidence des troubles de la cinétique segmentaire du ventricule gauche, une altération des fonctions ventriculaires gauche et/ou droite, ainsi qu'une dilatation ventriculaire.<sup>8</sup> Il est primordial de retenir que la normalité de l'ECG et/ou du dosage de troponine ne permet pas d'éliminer le diagnostic de myocardite, et que l'absence d'anomalie échocardiographique n'exclut pas le risque d'évolution vers une myocardite fulminante.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque est également le plus souvent indiquée et peut révéler un rehaussement tardif sous-épicaire et/ou un œdème myocardique, spécifique du diagnostic de myocardite,<sup>1,14</sup> mais ces anomalies ne pourraient être observées que chez un patient sur deux souffrant de myocardite.<sup>15</sup> En cas de contre-indication à l'IRM, une inflammation myocardique peut être cherchée au cours d'un *positron emission tomography-computed tomography* (PET-CT) au 18F-FDG.<sup>8,16,17</sup>

En cas de doute diagnostique, la réalisation d'une biopsie cardiaque se justifie, malgré une rentabilité aléatoire et un faible risque de perforation cardiaque, afin d'objectiver une infiltration myocardique de cellules inflammatoires, à prédominance de lymphocytes T, en faveur du diagnostic de myocardite induite par les ICI.<sup>2,5,18</sup> Si la décision de réaliser une biopsie myocardique est retenue, il conviendra de la réaliser le plus précocement possible, idéalement avant l'introduction de traitements immunosuppresseurs qui pourraient négativer les résultats de l'examen anatomopathologique.

La myocardite est ainsi confirmée ou infirmée sur la base d'une probabilité diagnostique établie sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques.<sup>19</sup>

## STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

L'hospitalisation du patient avec surveillance continue du tracé ECG est requise, étant donné le fort taux de létalité des patients atteints de myocardite, et au regard du risque de troubles du rythme ventriculaire et de la conduction cardiaque.<sup>20</sup> Après suspension des ICI, la stratégie thérapeutique repose sur l'administration d'immunosuppresseurs et sur la prise en charge symptomatique de la défaillance cardiaque éventuelle.

Le traitement immunosuppresseur de première ligne est la corticothérapie intraveineuse à forte dose dont l'administration immédiate, dès que le diagnostic de myocardite est retenu, est indispensable. Nous conseillons d'administrer de la méthylprednisolone à une dose minimale de 2 mg/kg/jour, avec des doses totales quotidiennes pouvant aller jusqu'à 1000 mg

dans les formes de myocardites sévères. Après 3 jours d'administration de méthylprednisolone par voie intraveineuse, une diminution de posologie à 1 mg/kg/jour de prednisone avec un relais par voie orale à doses progressivement décroissantes sur 4 à 6 semaines pourra être effectuée.<sup>20,21</sup> En l'absence d'évolution favorable à 72 heures de l'initiation de la corticothérapie, différents traitements de seconde ligne sont rapportés dans la littérature tels que l'infliximab, le mycophénolate mofétil, les immunoglobulines intraveineuses, le tacrolimus,<sup>1</sup> l'abatacept (agoniste du *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4)),<sup>22</sup> l'alemtuzumab (anti-*cluster of differentiation 52* (CD52)),<sup>23</sup> la plasmaphérese ou encore le sérum antilymphocytaire.<sup>1</sup> L'évidence actuelle est limitée à l'étude rétrospective de cas isolés ou de petites séries de cas.

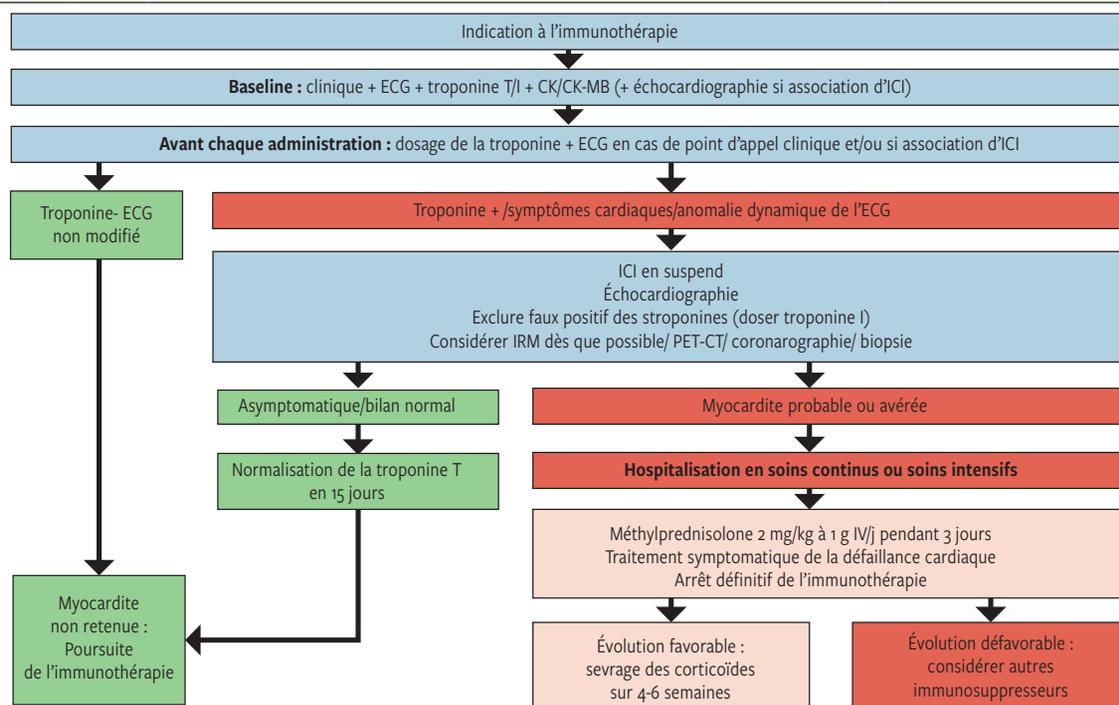
De manière concomitante, l'identification et la prise en charge symptomatique d'une défaillance cardiaque sont essentielles. Si le statut clinique et le pronostic oncologique le permettent, un support hémodynamique par catécholamines, voire une assistance circulatoire de type oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) pourront être transitoirement mis en place, dans l'attente d'une amélioration de la fonction cardiaque.<sup>1</sup> La survenue d'une authentique myocardite induite par les ICI contre-indique définitivement toute réintroduction du traitement par ICI par la suite.

## ÉVALUATION CARDIOLOGIQUE DES PATIENTS AVANT ET PENDANT LE TRAITEMENT PAR ICI

Il n'existe pas d'algorithme consensuel de prise en charge et de dépistage de la cardiotoxicité sous ICI. Chaque centre se

**FIG 1** Stratégie de prise en charge des patients traités par ICI proposée au CHUV

CK: créatine kinase; CK-MB: *creatine kinase-myocardial band*; ICI: *immune checkpoint inhibitors*; IRM: imagerie par résonance magnétique; PET-CT: *positron emission tomography-computed tomography*.



doit d'élaborer une stratégie propre dépendant du nombre de patients traités par ICI et du plateau technique disponible. Le schéma de prise en charge cardio-oncologique que nous proposons au CHUV est présenté à la **figure 1**.

Avant l'initiation des ICI, une évaluation clinique, un ECG, un dosage du taux de troponine (T et/ou I selon les centres), de CK, de *creatinine kinase-myocardial band* (CK-MB), ainsi qu'une échographie cardiaque en cas de traitement combiné sont réalisés afin d'avoir des explorations de référence en cas de survenue d'une cardiotoxicité. Cette démarche permet de faciliter la détermination de l'imputabilité des ICI lorsqu'une toxicité survient.

Pendant le suivi du patient, un interrogatoire portant sur les symptômes potentiels de myocardite est réalisé avant chaque administration avec une vigilance accrue durant les 2 premiers mois (médiane de survenue des toxicités cardiaques de 30 jours) et/ou en cas de traitement combiné dans le but de diagnostiquer précocement un effet secondaire cardiologique.<sup>5,9</sup> En présence de signes d'appel cliniques, un ECG et un dosage de troponine seront réalisés.

## CONCLUSION

La myocardite induite par les ICI est un effet indésirable immunomédié rare, associé à un taux de mortalité élevé, qui nécessite une grande vigilance de la part des cliniciens. Une

évaluation prompte, systématique et pluridisciplinaire aboutissant à l'établissement rapide du diagnostic et à l'introduction d'un traitement adéquat constitue une attitude optimale dans la gestion des patients traités par ICI suspects de toxicité cardiaque.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le spectre de présentations cliniques des toxicités cardiaques induites par les *immune checkpoint inhibitors* (ICI) est vaste et nécessite une démarche diagnostique systématique
- Le diagnostic de myocardite induite par les ICI repose sur un ensemble d'arguments clinico-biologiques et d'imagerie et, en cas de doute, sur les résultats de la biopsie cardiaque
- Une présentation clinique initiale rassurante ne présage pas du risque d'évolution rapidement défavorable vers un tableau de myocardite fulminante
- La gestion des patients repose sur la prise en charge symptomatique en cas de défaillance cardiaque et sur l'administration d'un traitement immunosuppresseur associée à la suspension des ICI

1 \*Arangalage D, Delyon J, Lermuzeaux M, et al. Survival After Fulminant Myocarditis Induced by Immune-Checkpoint Inhibitors. *Ann Intern Med* 2017;167:683-4.

2 \*Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55.

3 \*\*Ball S, Ghosh RK, Wongsangsak S, et al. Cardiovascular Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1714-27.

4 Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science* 2018;359:1350-5.

5 \*Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res* 2019;115:854-68.

6 \*Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet Lond Engl* 2018;391:933.

7 Baroudjian B, Arangalage D, Cuzzubio S, et al. Management of immune-related adverse events resulting from immune

checkpoint blockade. *Expert Rev Anticancer Ther* 2019;19:209-22.

8 \*\*Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-64.

9 \*Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579-89.

10 \*Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation* 2017;136:2085-7.

11 Wang DY, Okoye GD, Neilan TG, Johnson DB, Moslehi JJ. Cardiovascular Toxicities Associated with Cancer Immunotherapies. *Curr Cardiol Rep* 2017;19:21.

12 \*Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e013757.

13 Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL,

Chinoy H. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis* 2015;74:795-8.

14 Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-87.

15 Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Late Gadolinium Enhancement in Patients with Myocarditis from Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(9 Suppl.1):675.

16 Arponen O, Skyttä T. Immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis not visible with cardiac magnetic resonance imaging but detected with PET-CT: a case report. *Acta Oncol* 2020;0:1-3.

17 Abgral R, Dweck MR, Trivieri MG, et al. Clinical Utility of Combined FDG-PET/MR to Assess Myocardial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017;10:594-7.

18 Matson DR, Accola MA, Rehrauer WM, Corliss RF. Fatal Myocarditis Following Treatment with the PD-1 Inhibitor

Nivolumab. *J Forensic Sci* 2018;63:954-7.

19 \*\*Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. *Circulation* 2019;140:80-91.

20 \*Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol* 2018;19:e447-58.

21 Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36:1714-68.

22 Salem JE, Allenbach Y, Vozy A, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor - Associated Myocarditis. *N Engl J Med* 2019;380:2377-9.

23 Esfahani K, Buhlaiga N, Thébaud P, et al. Alemtuzumab for Immune-Related Myocarditis Due to PD-1 Therapy. *N Engl J Med* 2019;380:2375-6.

\* à lire

\*\* à lire absolument